УКРАЇНА UKRAINE

ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 87952

4,3`-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-c]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2`-ОКСІНДОЛ], ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСАНТНУ АКТИВНІСТЬ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи **25.08.2009.**

Голова Державного департаменту інтелектуальної власності — М.В. Паладій

Міністерство освіти і науки України * Державний департамент інтелектуальної власності * № 1

УКРАЇНА

(19) UA (11) 87952 (13) C2

(51) МПК (2009)
C07D 209/04 (2009.01)
C07D 209/96 (2009.01)
C07D 311/96 (2009.01)
C07D 405/02 (2009.01)
C07D 491/20 (2009.01)
A61K 31/33
A61K 31/404 (2009.01)
A61K 31/436 (2009.01)
A61K 31/437 (2009.01)
A61K 31/438

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

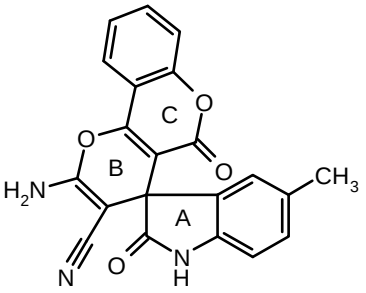
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4,3`-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-c]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2`-ОКСІНДОЛ], ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСАНТНУ АКТИВНІСТЬ

(21) a200815044
(22) 26.12.2008
(24) 25.08.2009
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) РЕДЬКІН РУСЛАН ГРИГОРОВИЧ, ЦУБАНОВА НАТАЛЯ АНАТОЛІЇВНА, ЧЕРНИХ ВАЛЕНТИН ПЕТРОВИЧ, ШЕМЧУК ЛЕОНІД АНТОНОВИЧ, БЕРЕЗНЯКОВА АЛЛА ІЛЛІВНА, РЕПЕТЄВА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) UA 59345 C2, 15.09.2003
UA 72540 C2, 15.03.2005
US 6 774 132 B1, 10.06.2004
EP 0 431 943 A2, 12.06.1991
JP 56-100887, 13.08.1981
RU 2 238 272 C1, 20.10.2004
SU 502893, 15.02.1976

(57) 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-c]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] загальної формули:



,

що проявляє антигіпоксантну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових індівідуальних сполук у ряду спіроциклічних похідних 2-оксиіндолу з антигіпоксичною активністю, що є структурним аналогом епіфізарного гормону мелатоніну.

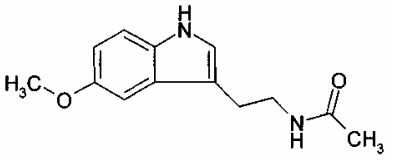
Гіпоксія (киснева недостатність) спостерігається при більшості патологічних станів організму людини [1]. Причиною гіпоксії у більшості випадків є зниження надходження кисню до мітохондрій, внаслідок чого і відбувається зниження мітохондріального окиснення, що приводить до прогресуючого дефициту АТФ- універсального джерела енергії у клітині. Дефецит енергії лежить в основі будь-якої форми гіпоксії і обумовлює якісно однотипні метаболічні та структурні зсуви у різних органах та тканинах організму [2]. Саме гіпоксія відіграє провідну роль у патогенезі таких захворювань як, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, ішемічний інсульт та інші порушення функцій мозку, легень, печінки, нирок, гестози та патології плоду. В переважній більшості випадків гіпоксія не тільки ускладнює протікання, але і визначає кінець (наслідки) захворювання [3].

(19) UA (11) 87952 (13) C2

Фармакокорекція гіпоксичного стану можлива за умов поліпшення утилізації кисня клітинами організму, зменшення потреби органів та тканин у кисні, покращення енергетичних процесів та метаболізму у ішемізованих органах.

Вищезазначене свідчить про актуальність питань щодо пошуку та розробки вітчизняних ефективних лікарських засобів з анигіпоксичною дією для сучасної медицини та фармації [4].

Аналогом заявленої сполуки за хімічною структурою є мелатонін [5]:

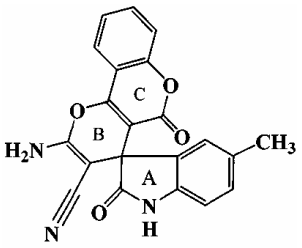


Мелатонін - нейрогормон, що регулює цикл сон-неспання. Вважають, що екзогенний мелатонін може мати протисудомну, антидепресивну, антинеопластичну, нейропротекторну та антиоксидантну дію [5], проте антигіпоксична дія мелатоніну доказово не встановлена. Недоліками мелатонІну є залежність від циркадних ритмів (неможливість денного прийому, тільки ночний прийом), головний біль, депресія, синусова тахікардія, свербіння шкіри, диспептичні явища [7].

В якості аналога за фармакологічною дією обрано мексідол - анксіолітичний препарат з вираженим антигіпоксичним ефектом [6]. Головним недоліком мексідолу є нудота, сухість слизової оболонки, алергічні реакції та неможливість призначення хворим з супутніми гострими захворюваннями печінки та нирок [7].

В основу винаходу поставлено завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу антигіпоксичну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм: таблеток, капсул, розчинів для перорального застосування, м'яких лікарських засобів тощо.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] загальної формули:



(I)

яка проявляє антигіпоксантну активність.

Сполука (I), що заявляється, синтезована однореакторним методом, заснованим на трикомпонентній конденсації 5-метилізатину з малонодинітрилом та 4-гідроксикумарином в умовах основного каталізу.

4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] - це біла дрібнокристалічна речовина, добре розчинна у диметилформаміді (ДМФА), диметилсульфоксиді (ДМСО), розчинна в етанолі, практично не розчинна у воді та гексані. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу, ЯМР ^{1}Н, мас-спектрометрії. Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

Наважку 161,0г (1моль) 5-метилізатину розчинли у 700,0мл 96% етанолу і додали 66,0г (1моль) малонодинітрилу, 162,0г (1моль) 4-гідроксікумарину, заздалегідь розчиненого у 300,0мл етанолу, та 65мл (0,5моль) триетаноламіну. Реакційну суміш перемішали, нагріли та кип'ятили протягом 1год. Потім залишили при +5 °С до випадання осаду продукту. Кристалічний осад, що утворився, кристалізували із суміші ДМФА: етанол (2:1). Отриманий дрібнокристалічний осад послідовно промили киплячим н-гексаном та етанолом, висушили.

Вихід 31г (85%). $T_{пл.}$>300°С (з розкладанням).

Спектр ЯМР ^{1}Н (DMSO-d_6), 2.15 с (3Н, 5-CH_3), 6.70 д (1$H_{аром.}$), 7.0 м (2$H_{аром.}$), 7.40 м (2$H_{аром.}$), 7.53 с (2Н, NH_2, D_2O мінлив.), 7.70 т (1$H_{аром.}$), 7.95 т 1$H_{аром.}$), 10.55 с (1Н, NH, D_2O мінлив.).

Мас-спектр, m/z ($I_{відносн.}$, %): 371 [M^+].

Знайдено, %: С, 68.17; Н, 3.58; N, 11.67. Вирахувано, %: С, 67.92; Н, 3.53; N, 11.32. $C_{21}H_{13}N_3O_4$ М.м.=371.35.

Приклад 2

Визначення антигіпоксичної активності заявленої сполуки (I) проводили на моделі гострої нормобаричної гіпоксії на білих мишах - самцях масою 18-22г.

Гостру нормобарічну гіпоксію, викликали поміщенням тварин у герметичну камеру обсягом 200мл [8].

Препарат порівняння за антигіпоксичною дією - мексидол, виробництва ЗАТ «Мир-фарм», Росія, вводили мишам - самцям перорально одноразово в умовно-терапевтичній дозі 42мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 500мг мексидолу для людини.

Виходячи з того, що, заявлена сполука (I) є структурними аналогом мелатоніну, другим референс-препартом був обраний віта-мелатонін, виробництва ЗАТ «Київський вітамінний завод», України, який вводили дослідним тваринам перорально одноразово в умовно-терапевтичній дозі 0,50мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 6мг віта-мелатоніну для людини.

Заявлену сполуку (I) вводили у дозі аналогічній віта-мелатоніну 0,50мг/кг. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Результати вивчення антигіпоксичної активності заявленої сполуки (I) та препаратів порівняння мексидолу та віта мелатоніну наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення антигіпоксичної активністі сполуки (I) та референс-препаратів мексидолу та віта мелатоніну на моделі гострої нормоборичної гіпоксії у мишей (n=6)

Група, (шифр сполуки)	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин,	
		сек. (M±m)	%, до контролю
Котрольна патологія	-	1813,33±180,33	-
Мексідол	42	4732,67±410,32*	161,06
Віта-мелатонін	0,50	3793,50±210,14*	109,21
Сполука (I)	0,50	5005,50±332,30*/**	176,06

Примітки:
1.* - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, P<0,005;
2.** - відхилення показника достовірно по відношенню до препарату порівняння вита мелатоніну P<0,005.

Як видно з таблиці 1, сполука (I) має виражену антигіпоксичну активність, яка перевищує антигіпоксичну активність референс-препартів, зокрема заявлена сполука перевищує за антигіпоксичною активністю мексідол у дозі в 84 рази меншій, ніж доза мексідолу.

Приклад 3

З метою більш повного вивчення антигіпогсичної активності заявленої сполуки (I) проводилось дослідження на моделі гострої гемічної гіпоксії на білих мишах - самцях масою 18-22г. Гостра гемічна гіпоксія, була викликана підшкірним введенням мишам - самцям нітриту натрію у дозі 225мг/кг.

Препарат порівняння за антигіпоксичною дією - мексідол, вводили дослідним тваринам мишам - самцям перорально одноразово в умовно-терапевтичній дозі 42мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 500мг мексідолу для людини.

Заявлена сполука (I) є структурними аналогом мелатоніну, тому другим референс-препартом бів обраний віта-мелатонін, який вводили дослідним тваринам перорально одноразово в умовно-терапевтичній дозі 0,50мг/кг, що відповідає середньодобовій дозі 6мг віта-мелатоніну для людини.

Заявлену сполуку (I) вводили у дозі аналогічній віта-мелатоніну 0,50мг/кг. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Результати вивчення антигіпоксичної активності заявленої сполуки 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-c]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] та препаратів порівняння мексидолу та віта мелатоніну наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Антигіпоксична активність сполуки (I) та референс-препаратів мексидолу та віта мелатоніну на моделі гострої гемічної гіпоксії у мишей (n=6)

Група, (шифр сполуки)	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин,	
		сек. (M±m)	%, до контролю
Котрольна патологія	-	982,00±51,17	-
Мексідол	42	1908,50±55,23*	94,29
Віта мелатонін	0,50	1646,83±55,15*	67,62
Сполука (I)	0,50	1972,17±76,68*/**	100,81

Примітки:
1.* - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, P<0,005;
2.** - відхилення показника достовірно по відношенню до препарату порівняння вита мелатоніну P<0,005.

Як видно з таблиці 2, сполука (I) у дозі 0,50мг/кг, має виражену антигіпоксичну активність.

Таким чином, заявлено сполуку з вираженою антигіпоксичною активністю, що підтверджено експериментально на двох типових моделях з застосуванням двох препаратів порівняння.

Заявлена сполука може знайти застосування в медичній практиці у складі фармацевтичних засобів для лікування ряду патологічних станів, що супроводжуються гіпоксією (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, ішемічний інсульт, різноманітні порушення коронарного та/або мозкового кровообігу, ураження нирок, печінки, легень, у комплексній терапії поліорганної патології різного генезу тощо).

Для синтезу заявленої сполуки використовуються однореакторний метод та доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці, нешкідливі для довкілля. Нова сполука має виражену антигіпоксичну активність, проста у технологічних дослідженнях, одержанні у промислових умовах, стійка, що збільшує термін її зберігання. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену сполуку для розробки високоефективних лікарських засобів.

Джерела інформації

1. Самойленко В.В Ишемическая болезнь сердца / М.: Миклош, 2006. - С. 14-17.
2. Kolar F., Ostadal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia // Physiol. Res. - 2004. - Vol. 53, Suppl. 1. - P. 3-13.
3. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаціні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обгрунтування терапії / Полтава: Дивосвіт, 2004. - 240с.
4. Шляхто Е.В, Галагудза М.М., Нифонтов Е.М. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Журн. Сердечн. недостаточность. - 2005. - Т.6, №4. - С. 148-155.
5. Rodriges C, Mayo J., Sainz R. Regulation of antioxidant enzymes a significant role for melatonin // J. Pineal Res. - 2004. - Vol. 36. - P. 1-9.
6. Антигипоксанты в лечении острого коронарного синдрома / В. Симоненко, А. Фисун, А. Скляр., А. Михайлов // Врач. - 2001. - №4. - С. 28-31.
7. Компендиум 2007 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2007. - С. 138, С. 856.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ВЦН БАВ. - 2000. - 352с.

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко Підписне Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601